

第3部門第2区分

(43)公表日 平成6年(1994)1月27日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	
A 61 K 9/14	D 7329-4C		F I
9/06	G 7329-4C		
9/14	L 7329-4C		
37/36	ADA		
	ADS	8314-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平3-511045  
 (86) (22)出願日 平成3年(1991)6月12日  
 (85)翻訳文提出日 平成4年(1992)12月11日  
 (86)国際出願番号 PCT/DK91/00156  
 (87)国際公開番号 WO91/19480  
 (87)国際公開日 平成3年(1991)12月26日  
 (31)優先権主張番号 1487/90  
 (32)優先日 1990年6月19日  
 (33)優先権主張国 デンマーク (DK)  
 (81)指定国 E P (A T, B E, C H, D E,  
 D K, E S, F R, G B, G R, I T, L U, N L, S  
 E), A U, B G, B R, C A, F I, H U, J P, K  
 P, K R, N O, P L, R O, S U

(71)出願人 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカ  
 ブ  
 デンマーク国, デーコー-2880 バグスバ  
 エルト, ノボ アレ (番地なし)  
 (72)発明者 ホエルガード, アニー  
 デンマーク国, デーコー-2730 ヘーレ  
 ウ, ヒオルテスプリングバルケン 58  
 (74)代理人 弁理士 青木 朗 (外4名)

(54)【発明の名称】 医薬組成物

## (57)【要約】

創傷治ゆ医薬および基剤材料を含有する水溶性の圧縮された凍結乾燥製品を含んでなる創傷治ゆ材料は、創傷の上に又は創傷内に直接適用できる。この材料は、好ましくは医薬としてヒト成長ホルモンを含有する。



## 請求の範囲

1. 創傷治ゆ材料であって、創傷治ゆ医薬および基剤材料を含有する、水溶性の圧縮された凍結乾燥製品を含んでなる、前記創傷治ゆ材料。

2. 医薬がヒト成長ホルモンである、請求の範囲第1項記載の材料。

3. 基剤材料が、ヒドロキシセルロースエーテル、好ましくはヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース又はヒドロキシエチルメチルセルロース、好ましくはヒドロキシエチルセルロースである、請求の範囲第1項又は第2項記載の材料。

4. 材料が、約3000～約20,000、好ましくは約6000～約8000の分子量を有するPEGを含有する、請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の材料。

5. 溶衝剤を含有する、請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の材料。

6. 材料が、非イオン性界面活性成分と所望により凍結乾燥用の水可溶性エキステンダーを含有する、請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の材料。

7. ヒト成長ホルモンの濃度が約0.1～約2.0IU/mlである、請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の材料。

8. ヒドロキシセルロースエーテルの濃度が、約20～約90%、好ましくは約30～約75%（重量/重量）である、請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の材料。

9. PEGの濃度が、約0～約70%、好ましくは約15～約50%（重量/重量）である、請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の材料。

10. 柔軟性シートが多孔質でありかつ約0.05g/cm<sup>2</sup>以上の密度を有する、請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の材料。

## 明細書

## 医薬組成物

## 発明の説明

本発明は、創傷治ゆ医薬および基剤材料を含有する水溶性の圧縮された凍結乾燥製剤に関する。従って、本発明は局所投与を目的とする医薬製剤に関する。

## 本発明の背景

創傷処理において局所治療用に入手可能な多種の製剤タイプが存在している。溶液、粉末、流体懸濁液又は乳化剤および半固体である。クリーム、軟こう、ペーストおよびゲルの如き半固体は、特別な局所的要件を満たしており、該要件において、半固体は長期間、一般にはそれらが創傷液出物により洗い落とされるか、又は創傷面を洗浄することにより洗い出されるまで、適用表面に粘着することができる。同様に、溶液は留まる性質に劣る。医薬は、創傷組織と接触する装飾具、消毒錠、フィルム又はガーゼに含浸又は装入することにより創傷に適用することができる。

凍結乾燥は、周知の乾燥プロセスである。医薬を含む混合物の凍結乾燥は公知である。このような混合物を凍結乾燥する理由は、安定な製剤を得るためにあり、更に長期間の保存寿命を提供するためである。得られた生成物は凍結乾燥物と言うことができる。

このような凍結乾燥物を用いる常法は、使用前にそれを溶剤、好ましくは水中に溶解することである。この手順は再構成と呼ばれる。得られた溶液は、患者が他の類似の医薬のように用いる医薬を構成する。

このような凍結乾燥剤の例は、公告番号308,328を有するヨーロッパ特許出願238において記載されている。

このような凍結乾燥した製剤の例は、公告番号308,238を有するヨーロッパ特許出願に記載されている。その例7に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび表皮成長因子を含む凍結乾燥物が記載されている。

ある期間、以下の内容は認められてきた。すなわち、細胞増殖のそれらの刺激と分化のため、多くの局所因子は創傷治ゆに関し強強効果を有するであろう。

幾つかの医薬は、創傷治ゆ効果を有するものとして公知である。例えば、上方の下垂体ホルモンであるヒト成長ホルモン（以下、hGHと称す）が創傷治ゆ効果を有することは公知である。hGHは、局所的に投与できる。創傷治ゆに関するhGHの効果は成長因子を介してもたらされるものと考えられている。単球に対する特異的成長ホルモンレセプターが見出された。hGHは、周知の成長ホルモン因子、すなわちpDGF、EGF、TGF- $\alpha$ およびbFGFのバラクリンデリバリーに対し単球に影響しうる。他の説明は以下の如くである。すなわち、hGHはIGF-Iのオートクリンデリバリーに対し線維芽細胞に影響する。IGF-Iは線維芽細胞に対しミトロゲン（mitogen）効果を示すと言ふように提示された。

本発明の目的は、創傷治ゆ製剤として好都合に使用できる医薬製剤を入手可能とすることにある。

## 発明の詳細な説明

驚くべきことに、以下の内容が見出された。すなわち、創傷治ゆ薬を含有する凍結乾燥物をもしも一定程度に圧縮すれば、好都合には創傷上に又は創傷内に直接適用できる製剤が得ることができる。

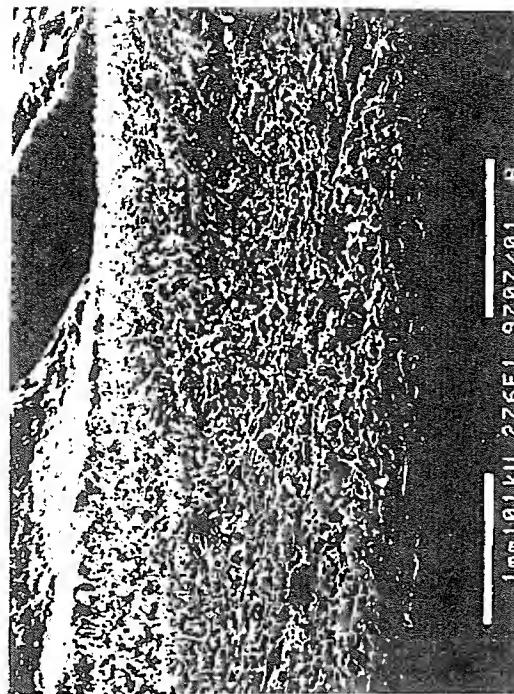


FIG. 1

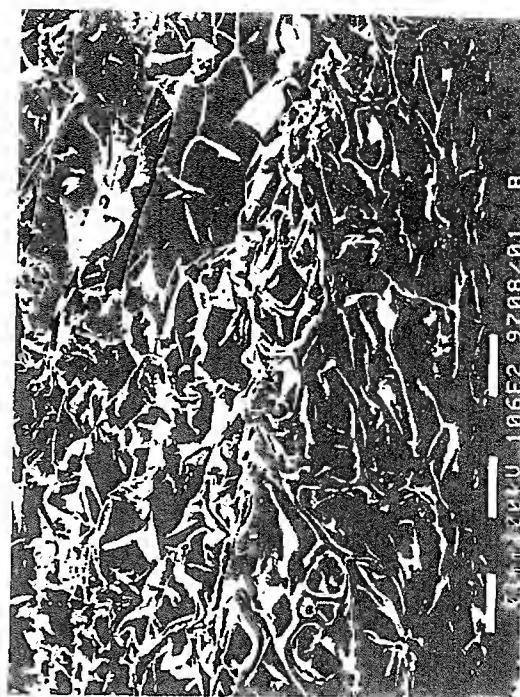


FIG. 2

補正書の翻訳文提出書  
(特許法第184条の8)

平成4年12月~~10~~日

特許庁長官 麻生 清 肇

1 特許出願の表示

PCT/DK91/00156

2 発明の名称

医薬組成物

3 特許出願人

住 所 デンマーク国、デーコーー2880、バグスバエルト  
ノボ アレ(登録なし)

名 称 ノボ ノルディスク アクティーゼルスカブ

4 代 理 人

住 所 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号静光虎ノ門ビル  
丁105 電話(3504)0721

氏 名 弁理士(6579)青木 肇  
(外4名)

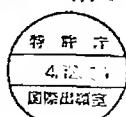
青木  
木  
肇  
印  
印  
印  
印

5 補正書の提出年月日

1992年6月4日

6添付書類の目録

補正書の翻訳文



1 頁

請求の範囲

1. 水性性の創傷治ゆ材料であつて、該材料が、創傷治ゆ医薬、  
ゲル化剤の形態にある基材材料、およびポリエチレンゴリコールを  
含有する圧縮された凍結乾燥製品の形態にあることを特徴とするもの  
であつて、ここにおいて凍結乾燥製品は元の容積の約1/2から  
約1/10に圧縮されている、前記創傷治ゆ材料。

2. 医薬がヒト成長ホルモンである、請求の範囲第1項記載の材  
料。

3. 基材材料が、ヒドロキシセルロースエーテル、好ましくはヒ  
ドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、  
ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース又はヒドロキシ  
エチルメチルセルロース、好ましくはヒドロキシエチルセルロース  
である、請求の範囲第1項又は第2項記載の材料。

4. 材料が、約3000～約20,000、好ましくは約6000～約8000の分子  
量を有するPEGを含有する、請求の範囲第1～3項のいずれかに  
記載の材料。

5. 膜剤を含有する、請求の範囲第1～4項のいずれかに記載  
の材料。

6. 材料が、非イオン性界面活性成分と所望により凍結乾燥用の  
水可溶性エキステンダーを含有する、請求の範囲第1～5項のい  
ずれかに記載の材料。

7. ヒト成長ホルモンの濃度が0.1～約2.0 IU/cm<sup>2</sup>である、請求  
の範囲第1～6項のいずれかに記載の材料。

8. ヒドロキシセルロースエーテルの濃度が、20～90%、好ま  
しくは30～75% (重量/重量) である、請求の範囲第1～7項のい  
ずれかに記載の材料。

9. PEGの濃度が、0~70%、好ましくは15~50% (重量/重量)である、請求の範囲第1~8項のいずれかに記載の材料。

10. 柔軟性シートが多孔質でありかつ約0.05 g/cm<sup>2</sup>以上の密度を有する、請求の範囲第1~9項のいずれかに記載の材料。

International Application No. PCT/IX 91/00156		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if general classification symbols apply, indicate next) According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC: A 61 K 9/06		
II. FIELDS SEARCHED		
Classification System Minimum Document Codes Described Classification Symbols		
IPC	A 61 K; C 07 K	
Documentation Searcher other than Minimum Documentation to the extent that such documents are included in Fields Searched		
SE, DK, FI, NO classes as above		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Classification of Document <sup>12</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passage <sup>13</sup>	Relevant to Claim No. <sup>14</sup>
Y	EP, A1, 0308238 (ETHICON INC.) 22 March 1989, see the whole document	1-10
Y	EP, A2, 0339905 (ETHICON INC.) 2 November 1989, see the whole document	1-10
Y	EP, A2, 0261599 (EXOVIR, INC.) 30 March 1988, see the whole document	1-10
* Special categories of cited documents: "A" documents pertaining to a general state of the art which do not relate to the application for which the document was cited; "B" earlier documents but published on or after the International Filing Date; "C" earlier documents but published before the International Filing Date; "D" documents which may prove relevant to the patentability of the application or other aspects thereof (prior art); "E" other documents referred to in the application, such as, continuation or divisional applications, or for examination or search purposes; "F" other documents published prior to the International Filing Date but later than those referred to in the application; "G" document number of the same patent family		
** Later documents published after the International Filing Date but prior to the date of filing of the application for which the document was cited, and not so closely related to the application as to justify the inclusion		
*** Documents of particular value or interest. See column "Relevant to Claim No." for examination or search purposes. The cited document cannot be considered to be relevant to the International Filing Date when the document is published after the International Filing Date when the document is published before the International Filing Date, such compilation being obvious to a person skilled in the art.		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of filing of this International Search Report	
24th September 1991	1991-09-30	
International Searching Authority	Signature of International Officer	
SWEISH PATENT OFFICE		

国際調査報告  
PCT/IX 91/00156

I also swear that the patent family members relating to the patent documents cited in any above-mentioned International Search report, the members are as contained in the Swedish Patent Office (SPO) file no. 91-08-30.  
The Swedish Patent Office is in no way liable for third parties which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Item in Patent Report	Publication Date	Object Name	Publication Date
EP-A1- 0308238	89-03-22	AU-B- 2223688 JP-A- 1121223	89-03-23 89-03-12
EP-A2- 0339905	89-11-02	JP-A- 1316327	89-12-21
EP-A2- 0261599	88-03-30	AU-B- 609537 AU-B- 7890087 JP-A- 63096135 US-A- 4929442 ZA-A- 8706873	91-04-11 88-03-31 88-04-27 90-05-29 88-03-28